

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11)特許番号

第2857723号

(45)発行日 平成11年(1999) 2月17日

(24)登録日 平成10年(1998)12月 4 日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
A 6 1 K 9/70	3 4 3	A 6 1 K 9/70 3 4 3
	3 0 5	3 0 5
A 6 1 M 37/00		A 6 1 M 37/00

請求項の数 5 (全 9 頁)

(21)出願番号	特願平7-516654	(73)特許権者	999999999 久光製薬株式会社
(86) (22)出願日	平成5年(1993)12月14日		日本国佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
(86)国際出願番号	P C T / J P 9 3 / 0 1 8 0 8	(72)発明者	山口 久 日本国茨城県つくば市観音台1丁目25番 11号 久光製薬株式会社筑波研究所内
(87)国際公開番号	W O 9 5 / 1 6 4 4 0	(72)発明者	前田 浩幸 日本国茨城県つくば市観音台1丁目25番 11号 久光製薬株式会社筑波研究所内
(87)国際公開日	平成7年(1995)6月22日	(72)発明者	上堀内 義郎 日本国茨城県つくば市観音台1丁目25番 11号 久光製薬株式会社筑波研究所内
審査請求日	平成8年(1996)8月30日	(74)代理人	弁理士 伊東 辰雄 (外1名)
		審査官	横尾 俊一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 経皮投与用パッチ製剤

1

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】人体の皮膚または粘膜より薬剤を投与するための経皮投与用パッチ製剤であって、

- ① 薬剤成分に対して非透過性のバックিং層、
 - ② 該バックিং層中央部の下側に位置し、薬剤成分を含有する薬剤貯蔵層、
 - ③ 該薬剤貯蔵層およびバックিং層周縁部の下側に位置し、切れ込みを有する薬剤成分に対して非透過性の保護フィルム、
 - ④ 該保護フィルムの下側に位置する感圧性接着剤層、
 - ⑤ 該感圧性接着剤層の下側に位置し、薬剤成分に対して非透過性で剥離可能な剥離ライナー層、
- より構成されることを特徴とする経皮投与用パッチ製剤。

【請求項2】前記バックিং層周縁部および薬剤貯蔵層

2

と保護フィルムの間に、膜層を有する請求項1に記載の経皮投与用パッチ製剤。

【請求項3】前記薬剤成分が、経皮吸収性を有する請求項1または2に記載の経皮投与用パッチ製剤。

【請求項4】前記剥離ライナー層が、保護フィルムの破れ除去される部分に対応する部分のみ離形処理することなく、他の周縁部が離形処理されている請求項1または2に記載の経皮投与用パッチ製剤。

【請求項5】前記保護フィルムが、所定の形状のミシン目を有するフィルムとシール可能なフィルムよりなるラミネーションフィルムであることを特徴とする請求項1または2に記載の経皮投与用パッチ製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

本発明は、経皮適用の薬物治療の分野に関する。より

詳細には、患者に経皮より薬剤を投与するまでの期間、薬剤の洩れおよび揮散を有効に抑えることにより、保存中の安定性を維持し得る経皮投与用パッチ製剤に関する。

【背景技術】

近年、薬物を皮膚あるいは粘膜より投与する製剤が、患者に薬物を投与する手段として重要視されるようになってきた。患者の皮膚または粘膜より薬物を投与する製剤は、患者への全身的なあらゆる部位に投与を可能にし、長期間に渡って制御された一定の量を連続的に投与

することを可能にする。薬物の経皮投与を可能にする製剤は、一般に薬剤が接着剤層に分散されているマトリックス型と薬剤貯蔵層を有するリザーバー型に分類される。現在よく知られている典型的なマトリックス型経皮投与製剤としては、特開昭57-59806号公報に記載されたようなものがあり、典型的なリザーバー型経皮投与性剤としては、特公昭54-16566号公報に記載されたようなものがある。リザーバー型製剤においては、薬効成分を一定時間連続的に体内に循環するような制御された量を投与する目的をもって、予め設計された一定量の薬効成分、1種または2種以上の溶媒、吸収促進剤、溶解剤、安定化剤、増粘剤等が薬剤貯蔵層に封入されている。

しかしながら、従来のリザーバー型製剤の構造では、薬物を患者に投与するまでの保存時に制御膜より薬物が洩れるあるいは揮散して、患者に投与時には予め設定された薬剤量より減少してしまうことが起こり得る。これにより、予め設定された量の薬効成分を連続的に全身投与するという経皮投与製剤の目的を果たせなくなってしまう。これら従来の経皮投与用パッチ製剤が抱える欠点を解決するために、薬剤貯蔵層の上部および下部に溶媒から保護するためのフィルムを設け、さらに種々の環境因子から保護するためのフィルムにより薬剤貯蔵層を密封し、使用時に離型性ライナーを引き剥すことにより薬剤貯蔵層を露出させ使用する構造の製剤や、保存時はアルミニウム製ラミネートフィルムに薬剤貯蔵層が封入されているが、使用前、ラミネートフィルムを取り除くことによって保存中での安定性を高めようとする製造の製剤等も開発されているが、いずれも構造が複雑であり、問題を解決するに至っていない。

また、特開平2-1283号公報に記載されている経皮投与製剤の例を図9に示す。このリザーバー型経皮投与製剤においては、有効薬物透過面積の周囲を、第2の剥離可能なヒートシール11を行なうことにより、保存中での薬剤の漏れおよび揮散を防止することを特徴としている。この剥離可能なヒートシール11は、剥離ライナー層6と内側ライナー層9との間の接着力より弱いため、患者が使用時に、内側ライナー層9は剥離ライナー層6と共に除去され薬剤放出経路を形成する。この経皮投与製剤においては、剥離可能なヒートシールの部分におい

て、完全に薬剤をリザーバー層に密封することができず、保存中での薬剤の漏れおよび揮散を完全に防止するに至っていない。なお、同図において、1は経皮投与用パッチ製剤、2はバック層、4は薬剤貯蔵層、5は感圧性接着剤、8は膜層、10は第1の剥離可能なヒートシールをそれぞれ示す。以下の各図面においても、同一の符号は同様のものを示す。

このような制御膜の下側に感圧性接着剤を有する従来タイプの経皮投与用パッチ製剤においては、薬剤が制御膜より経皮に到る時に接着剤層を通過するため薬剤と接着剤との間に相互作用が生じ薬効成分の連続的で均一な経皮投与に重大な影響を及ぼしたり、感圧性接着剤が劣化したりすることが起こり得る。

【発明の開示】

本発明の目的は、これら従来の経皮投与用パッチ製剤の持つ欠点を解決して、経皮より当初設計された量の薬効成分を安定して連続的に全身的なあらゆる部位に投与できる経皮投与用パッチ製剤を提供することにある。

本発明の他の目的は、患者に投与するまで当初設計された量の薬効成分を損なうことなく安定に保存できる経皮投与用パッチ製剤を提供することにある。

本発明のさらなる目的は、感圧性接着剤による影響を受けることなく薬効成分の経皮投与を可能にする経皮投与用パッチ製剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

前記のこれらの目的は、切れ込みより所定の形状に破ることが可能な保護フィルムを有する本発明の経皮投与用パッチ製剤により達成される。

すなわち、本発明は、人体の皮膚または粘膜より薬剤を投与するための経皮投与用パッチ製剤であって、

- ① 薬剤成分に対して非透過性のバック層、
 - ② 該バック層中央部の下側に位置し、薬剤成分を含有する薬剤貯蔵層、
 - ③ 該薬剤貯蔵層およびバック層周縁部の下側に位置し、切れ込みを有する薬剤成分に対して非透過性の保護フィルム、
 - ④ 該保護フィルムの下側に位置する感圧性接着剤層、
 - ⑤ 該感圧性接着剤層の下側に位置し、薬剤成分に対して非透過性で剥離可能な剥離ライナー層、
- より構成される経皮投与用パッチ製剤にある。

以下、本発明を図面に基づいて具体的に説明する。図1は、本発明の経皮投与用パッチ製剤の一例を示す断面図であり、同図(a)は使用前の保存状態、同図(b)は使用するための剥離ライナーを剥離した状態をそれぞれ示す。また、同図において、3は保護フィルム、7は切れ込みを示す。

図1において、経皮投与パッチ製剤1の中の最上層に位置するのは、バック層2である。このバック層は、必要に応じて薬剤を入れて保持するための窪みを有する。外側の形状および窪みの形状については特に限

定されるものではないが、一般的には円形あるいは楕円形が使用される。

このバック層の材料は、薬剤貯蔵層中に封入される全ての薬剤に対して非透過性でなければならない。薬剤成分に対して非透過性であることが必要であり、具体的にはポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、可塑性酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体等の可塑性酢酸ビニル共重合体、ポリアミド（ナイロン）等のプラスチックフィルム、セロファン、酢酸セルロース、エチルセルロース等のセルロースフィルムが挙げられる。また、これらのフィルムは、アルミニウム箔のラミネートやアルミニウム蒸着やセラミックコートしたものを使用することも可能である。その形状は特に限定されないが、少なくとも薬剤貯蔵層を抱持する形状であることが必要で、例えばカップ状等が例示される。

図1に示されるように、このバック層2中央部の下側には、薬剤成分を含有する薬剤貯蔵層4が設けられている。

この薬剤貯蔵層4中に含有する成分は、薬剤成分単独でもよいし、薬剤成分に溶媒、吸収促進剤、溶解剤、安定化剤、増粘剤等が1種または2種以上加わった多成分系の薬剤でもよい。また、薬剤は、薬剤貯蔵層中に溶液状、分散液状、ゲル状、あるいは固形状にして封入される。これら各成分は必要に応じて必要な量封入される。

ここに用いられる薬剤成分としては、患者に貼付して治療効果を上げたり予防効果を上げたりすることが可能なあらゆる経皮吸収性薬剤を用いることが可能であるが、幾つかの具体例を挙げ以下に列挙する。

(a) ニトログリセリン、硝酸イソソルビド等の冠血管拡張剤；

(b) 塩酸クロニジン、ニフェジピン等の血圧降下剤；

(c) 塩酸モルヒネ、クエン酸フェンタニールのような麻薬性鎮痛剤；

(d) ケトプロフェン、インドメタシン、ケトロラク、ロキソプロフェン、テニダップ、塩酸ブプレノルフィン等の消炎鎮痛剤；

(e) 硫酸イソプロテレノール、硫酸サルブタモール、塩酸ツロブテロール等の気管支拡張剤；

(f) プロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロン等の男性ホルモン；

(g) 安息香酸エストラジオール、エチニルエストラジオール、エストリオール等の卵胞ホルモン；

(h) プロゲステロン、ノルエチステロン、レボノルゲストレル等の黄体ホルモン；

(i) クロモグリク酸ナトリウム、アゼラスチン、フマル酸ケトチフェン等の抗アレルギー剤；

(j) 塩酸エベリゾン、アフロクアロン等の筋弛緩剤；

(k) ジフェンヒドラミン、dl-マレイン酸クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン剤；

(l) チオベンタールナトリウム、塩酸ケタミン等の全身麻酔剤；

(m) リン酸コデイン、塩酸エフェドリン等の鎮咳去痰剤；

(n) 塩酸ジフェニドール、メシル酸ベタヒスチン等の鎮痙剤；

(o) ニコチン等の禁煙補助剤；

10 前述した経皮吸収性薬剤は、必要に応じて2種類以上併用することも可能である。また、これらの薬剤は必要に応じてエステル体に誘導された化合物、アミド体に誘導された化合物、アセタール体に誘導された化合物、あるいは医学的に許容される無機塩、有機塩の形態でもって薬剤貯蔵層中に封入することも可能である。

なお、これらの誘導体および塩からなる薬剤は、体内酵素や体内でのpH変化等の作用を受けて活性体に変換される。薬剤貯蔵層中に含数させる薬剤量は予め設定された有効な血中濃度を有効な時間得られるように個々の薬剤言に決定され。パッチの大きさおよび薬剤表面積もそれに依りて決定される。

薬剤貯蔵層中には、通常0～40重量%の範囲でエタノールまたはエタノール-水からなる溶媒が基剤として用いられる。これらの基剤に、通常40重量%以下の範囲で前記列記したような薬剤が加えられる。さらに、酢酸セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アクリル酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ステアリアルアルコール等の増粘剤、クロタミトン、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルラウリルアミド、イソソルビトール、オリーブ油、ヒマシ油、スクワレン、ラノリン等の溶解剤または溶解補助剤、ホスファジド酸誘導体、レシチン、セファリン、ポリアルキレングリコール等の乳化剤、ラウリン酸メチル、カプリル酸メチル、エイゾン、オレイン酸、1-メントール、リモネン、ハッカ油等の吸収促進剤、グリセリンモノオレイン酸、グリセリンモノラウレート、ソルビタンモノラウレート等の刺激低減剤等の種々の添加剤を加えることが可能である。これらの添加剤は、薬剤毎に最も最適と思われる種類および濃度が、治療上有益であり薬理学的に許容されると認められる範囲において決定される。

図1に示されるように、この薬剤貯蔵層4およびバック層2周縁部の下側には、切れ込みを有する薬剤成分に対して非透過性の保護フィルム3が設けられている。この保護フィルムは、患者に適用するまでの保存中

の前記薬剤貯蔵層 4 中からの薬剤の洩れおよび揮散を防止するためのものである。

保護フィルム 3 は、薬剤貯蔵層中に含有される全ての成分に対して非透過性でなければならず、またバック

10 ング層 2 とヒートシール可能なものが望ましい。このような非透過性の保護フィルムの材料としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、可塑性酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体等の可塑性酢酸ビニル共重合体、ポリアミド等のプラスチックフィルム、セロファン、酢酸セルロース、エチルセルロース等のセルロースフィルムフィルムが挙げられる。また、これらのフィルムに、アルミニウム箔のラミネートを施したり、アルミニウム蒸着を施したり、セラミックコートして、バリア性を増加させたフィルムを用いることも可能である。これらのフィルム材料のうち、好ましくはいずれの面方向にも裂け難いフィルムである。

この保護フィルム 3 は、図 1 に示されるように、切れ込み 7 を有し所定の形状に破れることが必要である。この保護フィルムの切れ込み 7 は、薬剤貯蔵層 4 およびバック

20 ング層 2 周縁部側に設けても、感圧接着剤層 5 側に設けてもよい。

この保護フィルム 3 の一例を示す平面図および断面図を図 2 (a) および (b) に示す。図 2 に示されるように、保護フィルム 3 の厚みの途中までダイカッ

30 ング刃を用いてカットし、切れ込み 7 が設けられている。この際、切れ込みとして貫通された箇所があってはならない。この保護フィルム 3 は単層または 2 種以上を積層したいずれでもよいが、例えば図 2 に示されるようなように 31 および 32 より構成されるラミネートフィルムを用い、31 側より切れ込みを入れて、保護フィルムとする。この際、32 のフィルムは通常膜およびバック

35 ングフィルムとヒートシール可能な材料が用いられる。

図 3 (a) および (b) は本発明に用いられる保護フィルム

の第 2 の例を示す平面図および断面図であり、同図に示されるように、切れ込み 7 としてミシン目 71 を採用している。このミシン目 71 もダイカッ

40 ング等によって容易にカットできる。

図 4 (a) および (b) は本発明に用いられる保護フィルム

の第 3 の例を示す平面図および断面図であり、同図に示されるように、切れ込み 7 としてミシン目 71 を採用していることに加えて、剥離開始を容易にするための縦スリット 72 を加えることも可能である。

この保護フィルム 3 は、患者に経皮投与用パッチ製剤を適用するまでの保存中の薬剤貯蔵層 4 からの薬剤の揮散および洩れを防ぎ、患者に適用する前に、前記切れ込み 7 より所定の形状に破れ、薬剤放出経路を形成する物である。この保護フィルム 3 と前記バック

45 ング層 2 周縁部との接着方法は限定されるものではないが、一般的には剥離不可能で長期的な接着が可能なヒートシールが好

ましい。

図 2 に示されるように、この保護フィルム 3 の下面全体に感圧性接着剤層 5 が設けられる。ここで使用する接着剤は、経皮投与用パッチ製剤を周縁部分で患者の皮膚もしくは粘膜の表面に保持することができ、剥離ライ

5 ナー層を剥離する際に保護フィルムを切れ込みより破るに充分な接着力を持ち、皮膚学および粘膜学的に許容される接着剤であれば任意に使用可能であるが、幾つかの例を挙げれば以下のような接着剤が使用される。

例えばポリ-2-エチルヘキシルアクリレートのようなアクリル系接着剤、ポリブチルメタクリレートのようなメタクリル系接着剤、ポリジメチルシロキサンのようなシリコーン系接着剤、ポリイソブレンゴム、ポリイソブチレンゴム、ポリブタジエンゴム、天然ゴムのような

60 ゴム系接着剤、セルロース誘導体、天然ゴム等である。

また、図 1 のように、感圧性接着剤層 5 の下側に剥離ライナー層 6 が位置する。この剥離ライナー層 6 は、経皮投与用パッチ製剤下面全体を覆っており、必要に応じて剥離用の摘み部を備えることも可能である。この剥離

70 ライナー層を構成する材料は、薬剤に対して非透過性であることが必要であり、具体的には上記したバックング層を構成するプラスチックフィルム、セルロースフィルム等が挙げられる。

本発明では、図 1 (b) のように、剥離ライナー層 6 を引き剥すことによって、切れ込み 7 により囲まれた部分の保護フィルム層 3 は切れ込みより破れて除去され、その周縁部は経皮投与用パッチ製剤にそのまま残存する。従って、患者に貼付時には保護フィルム 3 下の感圧性接着剤層 5 は、周縁部分にのみ残存し薬剤が経皮に放出する際の放出経路には残存しない。これにより薬剤と感圧性接着剤は相互に悪影響を及ぼすことなく薬剤の経皮への放出を可能にする。

図 5 は、本発明の経皮投与用パッチ製剤 1 の第 2 の例を示す断面図であり、同図において、8 は膜層を示す。

この図 5 の経皮投与用パッチ製剤 1 においては、図 1 と異なることは、図 1 の構成に加え、バックング層 2 周縁部および薬剤貯蔵層 4 と保護フィルム 3 の間に、膜層 8 を有する。膜の空隙率および細孔の大きさは、各薬剤毎にその制御目的に応じて任意に定めることができる。バックング層 2 と膜層 8 と保護フィルム 3 の接着方法は、限定するものではないが、一般的には剥離不可能で長期の接着が可能なヒートシールが好ましい。

このような膜層 8 を形成する材料としては、一般的には前記バックング層 2 と接着可能な薬剤透過性樹脂が用いられ、例えば以下に列挙するような材料が使用される。

ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ポリイミド、ポリアクリロニトリル、ポリスチレン誘導体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレ

ン-ポリビニルアルコール共重合体、フッ素樹脂、アクリル樹脂、エポキシ樹脂等のプラスチックフィルム、セルロース等のセルロースフィルム、発泡ポリイソブレンゴム等の多孔質ゴムシート等が挙げられる。

図6は、本発明の経皮投与用パッチ製剤1の第3の例を示す断面図であり、同図において、6aは非離型処理部、6bは離型処理部を示す。

この図6の経皮投与用パッチ製剤1は、図1に示される製剤の剥離ライナー層6の感圧接着剤層5と接する面の一部(6b)を離型処理したものである。

すなわち、剥離ライナー層6は、保護フィルム3の破れ除去される部分に対応する部分に対応する感圧接着剤層5と接する面6aは離型処理されておらず、感圧性接着剤と接し、剥離される面6bは離型処理を施したものである。従って、切れ込みにより所定の形状に破れる部分の感圧接着剤層5と剥離ライナー層6の接着力が増大し、他の周縁部分の感圧接着剤層5と剥離ライナー層6との接着力が弱くなる。このことにより切れ込みより所定の形状に引き剥されることを容易にする。この離型処理としては、シリコーン処理またはフルオロカーボン処理等が挙げられる。

図7は、本発明の経皮投与用パッチ製剤1の第4の例を示す断面図であり、同図において、61は第1の剥離ライナー層、62は第2の剥離ライナー層をそれぞれ示す。

この図7では、剥離ライナー層を2層とし、離型処理されていない第2の剥離ライナー層(フィルム)62の上に保護フィルムの破れ除去される部分と同等か若しくは僅かに小さい大きさの部分が打ち抜かれ、かつ接着剤層と接する面6bが離型処理が施されたフィルムを積層した薬剤非透過性の第1の剥離ライナー層(フィルム)61を使用する。このことにより切れ込みより所定の形状に引き剥されることを容易にする。

この本発明の経皮投与用パッチ製剤の形状は、特に限定されないが、少なくとも薬剤貯蔵層中から有効に薬剤成分が人体の皮膚または粘膜に投与されることが必要である。また、この経皮投与用パッチ製剤の薬剤成分が人体の皮膚または粘膜に投与される有効面積、すなわち薬剤貯蔵層下面の面積は放出されなければならない薬剤量に依存する。治療的な用量を与えるために好適な有効面積は2~30cm²、さらに好ましくは3~10cm²である。一方、この経皮投与用パッチ製剤が人体の皮膚または粘膜に接する全体の面積、すなわち、剥離ライナー層により保護フィルム等を引き剥す前の接着剤層の面積は良好な付着性を得るために、通常、有効面積の1.5~2.0倍程度必要である。従って、全体の面積は好ましくは5~60cm²、さらに好ましくは7.5~30cm²である。

このような本発明の経皮投与用パッチ製剤では、保護フィルムが所定の形状に破れ、患者に経皮投与用パッチ製剤を貼付する時には、感圧性接着剤層は周縁部にのみ残存し、薬剤が経皮に放出する際の放出経路には存在し

ない。これにより、薬剤と接着剤が相互に悪影響を及ぼすことなく薬剤の経皮への放出を可能にする。また、患者に適用するまでの保存中に薬剤貯蔵層中の薬剤の各成分が感圧性接着剤層に移行して、所定の薬剤量を減少したり感圧性接着剤が劣化したりすることが防止される。

また、本発明の経皮投与用パッチ製剤においては、切れ込みを有する保護フィルムにより、保存中での薬剤の薬剤貯蔵層からの漏れおよび揮散を防止する。この保護フィルムは、保存中においては、有効薬剤透過表面積の周囲において、剥離不可能なヒートシールがされているため、薬剤を薬剤貯蔵層に完全に密封することが可能である。また、患者が使用時には、保護フィルムと剥離ライナーとの接着力により、切れ込みより破れ、薬剤放出経路を作成する。

[図面の簡単な説明]

図1は、本発明の経皮投与用パッチ製剤の一例を示す断面図であり、同図(a)は使用前の保存状態、(b)は使用するための剥離ライナーを剥離した状態をそれぞれ示す。

図2は、本発明に用いられる保護フィルムの一例を示す平面図および断面図である。

図3は、本発明に用いられる保護フィルムの第2の例を示す平面図および断面図である。

図4は、本発明に用いられる保護フィルムの第3の例を示す平面図および断面図である。

図5は、本発明の経皮投与用パッチ製剤の第2の例を示す断面図である。

図6は、本発明の経皮投与用パッチ製剤の第3の例を示す断面図である。

図7は、本発明の経皮投与用パッチ製剤の第4の例を示す断面図である。

図8は、従来の経皮投与用パッチ製剤の一例を示す断面図である。

図9は、従来の経皮投与用パッチ製剤の他の例を示す断面図である。

図10は、薬物残存性試験における薬剤貯蔵層中の薬物残存率の経時変化を示すグラフ。

[発明を実施するための最良形態]

以下の実施例は、本発明をさらに例示するものであり、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例1

図7に記載されるような経皮投与用パッチ製剤1を以下のようにして製造した。

市販のアクリル系粘着剤(綜研化学社製、商品名:SKダイナ 1259)100重量部に、硬化剤(綜研化学社製、商品名:L-45)3重量部を添加し、よく攪拌してアクリル系粘着剤を調製した。

厚さ36μmのポリエチレンテレフタレートフィルムに、上記のように調製したアクリル系粘着剤を厚さ4milで塗工し、90℃で10分間加熱した。さらに、露出面側に

シリコーン離型処理を施した厚さ36μmのポリエチレンテレフタレートフィルムを5cm²の楕円形に打ち抜き、第1の剥離ライナー層61とした。この第1の剥離ライナー層61に第2の剥離ライナー層（ポリエチレンテレフタレートフィルム）62に積層し、剥離ライナー層6を得た。この剥離ライナー層6上に、上記のように調製したアクリル系粘着剤を厚さ4milで塗工し、90℃で10分間加熱して、感圧性接着剤層5を得た。

別に、厚さ50μmのポリエチレンとポリエチレンテレフタレートの複合樹脂フィルムを5cmの楕円形に打ち抜いた後、打ち抜いたフィルムと打ち抜かれた回りのフィルムを同時に、厚さ20μmのポリエチレンフィルムにヒートシールして保護フィルム3を得た。膜8は、厚さ50μmのポリエチレン多孔質膜（孔径0.25μm、空孔率78%）を使用した。

薬剤層4中は、次のように調製されたゲルを注入した。すなわち、pH6.8のリン酸塩緩衝液8.6gに、グリセリン5.0gを加えよく攪拌し、さらに、カルボキシメチルセルロースナトリウム0.7g、エタノール6.1g、予め溶解させておいたラウリルアルコール0.1g、グリセリンモノオレート0.6g、ソルビタンモノラウレート0.2gを加え、よく攪拌した。さらに、塩酸ツロブテールを0.6gを加えよく攪拌して、得られたゲルをシリンジで薬剤層中に0.5ml注入した。バック層2は、厚さ50μmのポリエチレンとポリエチレンテレフタレートの複合フィルムをカップ状に成型して使用した。

剥離ライナー層6の打ち抜き部分と保護フィルム3の切れ込み部分を合わせた後、バック層2と膜8と保護フィルム3を同時に薬剤層4の周縁部分についてヒートシールし、縦56mm、横45mmの楕円形に打ち抜き経皮投与用パッチ製剤を得た。

実施例2

図2に記載したような切れ込み7を有する保護フィルム3を用いた経皮投与用パッチ製剤を以下のようにして作製した。

市販のアクリル系粘着剤（綜研化学社製、商品名：SKダイナ 1259）100重量部に硬化剤（綜研化学社製、商品名：L-45）3重量部を添加し、よく攪拌してアクリル系粘着剤を調製した。

5cm²の円形の部分のみ部分的にシリコーン離型処理されていない厚さ125μmの剥離ライナー層（ポリエチレンテレフタレートフィルム）6に、上記のように調製したアクリル系粘着剤を厚さ4milで塗工し、90℃で10分間加熱して、感圧性接着剤層5を得た。

厚さ70μmのセロファン／アルミニウム箔／ポリエチレンの複合フィルムに5cm²の円形に刃先を鈍くした厚さ0.8mmの打ち抜き刃を用いて、打ち抜き機により切れ込み7を入れ保護フィルム3を得た。膜8は、厚さ50μmのポリエチレン多孔質膜（孔径0.25μm、空孔率78%）を使用した。

薬剤層4の中には、次のように調製されたゲルを注入した。すなわち、pH6.8のリン酸塩緩衝液8.5gにクエン酸フェンタニール0.4gを加え、さらに、エタノール4.8g、グリセリン5g、ラウリルアルコール0.1g、グリセリンモノオレート酸0.5g、ソルビタンモノラウレート0.2g、カルボキシメチルセルロースナトリウム0.8gをそれぞれ加え、良く攪拌した後、シリンジで薬剤層中に0.5ml注入した。

バック層2は、厚さ50μmのポリエチレンとポリエチレンテレフタレートの複合フィルムをカップ状に成型して使用した。剥離ライナー層6のシリコーン離型処理されていない5cm²円形部分と切れ込み含分を合わせた後、バック層2と膜8と保護フィルム3を同時に薬剤層4の周縁部分についてヒートシールし、直径45mmの円形に打ち抜き経皮投与用パッチ製剤を得た。

実施例3

図3に記載したような切れ込み（ミシン目71）を有する保護フィルムを用いた経皮投与用パッチ製剤を、以下のようにして作製した。

厚さ70μmのナイロン／直鎖状低密度ポリエチレンの複合フィルム31に角度11.25度毎に幅0.3mmのスリット部を持ち、厚さ0.7mmで直径25.23mmの円形打ち抜き刃を用いて、打ち抜き機によりミシン目71を入れた。さらに、厚さ20μmのポリエチレン32とミシン目の入った複合フィルム31の直鎖状低密度ポリエチレン側を、130℃、3秒、6kq/cm²の条件により熱接着した。

薬剤層4の中には、次のように調製されたゲルを注入した。すなわち、pH4.0に調製したリン酸塩緩衝液8.7gに塩酸ブレンノルフィン0.2gを加え、よく攪拌した後、エタノール4.8g、ポリエチレングリコール5g、ラウリルアルコール0.1g、グリセリンモノオレイン酸0.6g、ソルビタンモノラウレート0.2g、ヒドロキシロビメチルセルロース0.6gをそれぞれ加えよく攪拌した後、シリンジで薬剤層中に0.5ml注入した。

以下の方法は、実施例2と同様にして、経皮投与用パッチ製剤を得た。

実施例4

図3に記載したような切れ込み（ミシン目71）を有する保護フィルム3を用いた経皮投与用パッチ製剤は、以下のようにして作製した。

保護フィルム3は、12μmのポリエチレンテレフタレートと30μmの直鎖状低密度ポリエチレンのラミネーションフィルムに、5°毎に0.1mmのスリットの入った直径25.23mmの円形打ち抜き刃により、ミシン目71を入れたフィルム31と、15μmのポリエチレンフィルム32をドライラミネーション法により、ラミネーションして得た。

以下の方法は、実施例3と同様にして経皮投与用パッチ製剤を得た。

50 実施例5

図 3 に記載したような切れ込み（ミシン目 71）を有する保護フィルムを 3 用いた経皮投与用パッチ製剤は、以下のようにして作製した。

保護フィルム 3 は、50 μ m の高密度ポリエチレン製のクロスラミネーションフィルムに、5° 毎に 0.1mm のスリットの入った直径 25.23mm の円形打ち抜き刃により、ミシン目 71 を入れたフィルム 31 と、15 μ m のポリエチレンフィルム 31 をドライラミネーション法により、ラミネーションして得た。

以下の方法は、実施例 3 と同様にして経皮投与用パッチ製剤を得た。

実施例 6

図 4 に記載した縦スリット 72 およびミシン目 71 の入った保護フィルム 3 を用いた経皮吸収製剤を、以下のようにして作製した。

厚さ 70 μ m のナイロン／直鎖状低密度ポリエチレンの複合フィルムに角度 10 度ごとに 0.3mm の幅のスリット部を持ち、1 箇所のスリット部から 5 度の角度の位置に、1mm のスリットを持つ厚さ 0.7mm の円形打ち抜き刃を用いて、打ち抜き機により縦のスリット 72 およびミシン目 71 を入れた。さらに、厚さ 20 μ m のポリエチレン 32 とミシン目と縦スリットの入った複合フィルム 31 を、130°C、3 秒、6kq/cm² の条件により熱接着した。

薬剤層 4 の中には、次のように調製されたゲルを注入した。すなわち、pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 9.4g に、レボノルゲストレル 24mg を加えてよく攪拌し、エタノール 4.8g、ポリエチレングリコール 5g、ミリスチルアルコール 0.2g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 0.6g をそれぞれ加えてシリンジで薬剤層中に 0.5ml 注入した。

以下の方法は、実施例 2 と同様にして、経皮投与用パッチ製剤を得る。

比較例 1

図 8 に示すような経皮投与用パッチ製剤を、以下のよう

にして作製した。
剥離ライナー層 6 として、表面がシリコーン離型処理された 36 μ m でポリエチレンテレフタレートフィルムを使用し、その上に実施例 1 で調製したアクリル系粘着剤を 4mil の厚みで塗工した。さらに、90°C で 10 分間加熱して、感圧性接着剤層 5 を得た。膜 8 は、実施例 1 で使用した厚さ 50 μ m のポリエチレン多孔膜（孔系 0.25 μ m、空孔率 78%）を使用した。

薬剤層 4 中には、実施例 1 で調製したゲルを 0.5ml シリンジで注入した。

バックフィルム 2 は、厚さ 50 μ m のポリエチレンとポリエチレンテレフタレートフィルムの複合フィルムをカップ状に成型して使用する。

バック層 2 と膜 8 をヒートシールした後、縦 56mm、横 45mm の楕円形に打ち抜き経皮投与用パッチ製剤を得た。

比較例 2

図 9 に示すような経皮投与用パッチ製剤を、以下のよう

にして作製した。
市販のアクリル系粘着剤（モンサント社製、商品名：GELVA 788）85 重量部と（モンサント社製、商品名：GELVA 737）15 重量部を加え、よく攪拌してアクリル系粘着剤を調製した。

剥離ライナー層 6 として表面がシリコーン処理された厚さ 5mil のポリエステルフィルムを使用し、シリコーン離型処理された側に、上記のように調製した粘着剤を厚さ 3mil で塗工した。さらに、90°C で 10 分間加熱して、感圧性接着剤層 5 を得た。

内側ライナー層 9 には、厚さ 4mil のポリエステルとエチレンビニルアセテート複合フィルムを縦 38mm、横 27mm に打ち抜きポリエステルの粘着剤側に使用した。

膜 8 は、実施例 1 で使用した厚さ 50 μ m のポリエチレン多孔質膜（孔径 0.25 μ m、空孔率 78%）を使用した。薬剤層中には、実施例 1 で調製したゲルを 0.5ml シリンジで注入した。

バック層 2 は、実施例 1 で使用した厚さ 50 μ m のポリエチレンとポリエチレンテレフタレートの複合フィルムを、カップ状に成型して使用した。

バック層 2 と膜 8 および内側ライナー層 9 を、薬剤層の周縁部分についてヒートシールした後、縦 56mm、横 45mm の楕円形に打ち抜き経皮投与用パッチ製剤を得た。

試験例 1 薬物残存性試験

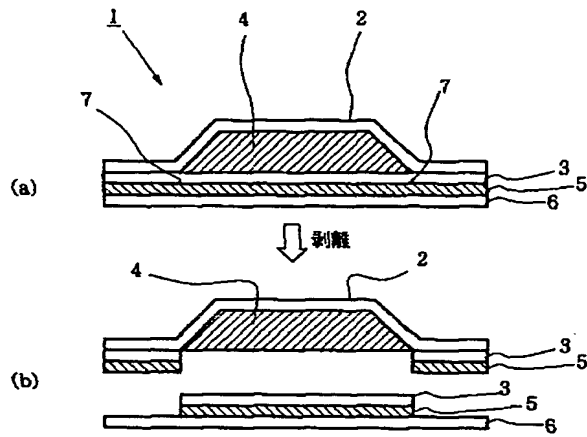
実施例 1、比較例 1～2 により作製した製剤を、それぞれアルミニウムとポリエチレンの複合フィルムの外袋に入れ、ヒートシールし、60°C 中に保存して、薬剤貯蔵層中の薬物残存率を測定した結果を図 10 に示す。付 10 の結果から、実施例 1 に示される本発明の経皮投与用パッチ製剤は、比較例 1～2 に示される従来の経皮投与用パッチ製剤と比較して、薬剤の漏れおよび揮散を十分に抑制することが確認された。

〔産業上の利用性〕

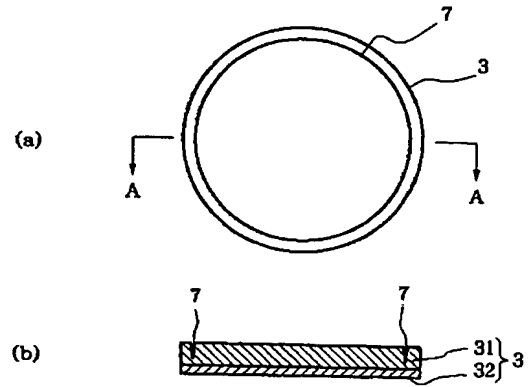
以上説明したように、本発明の経皮投与用パッチ製剤は、薬剤の漏れおよび揮散を十分に抑制するため、経皮より当初設計された量の薬効成分を安定して連続的に全身投与が可能である。また、患者に投与するまで当初設計された量の薬剤を損なうことなく安定に保存できる。また、感圧性接着剤による影響を受けることなく薬効成分の経皮投与ができる。

このような優れた特徴を有する本発明の経皮投与用パッチ製剤は、経皮吸収性薬剤を含有させた経皮投与用パッチ製剤として、人体皮膚または粘膜に貼付することにより目的とする優れた治療効果をいかに発揮し、医薬産業上大変有用な医薬製剤である。

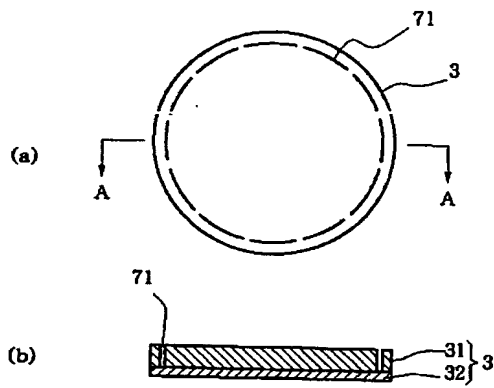
【第1図】



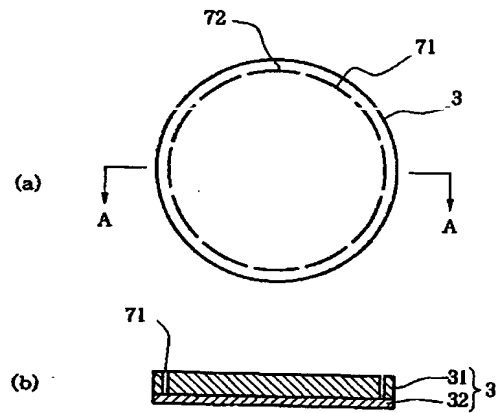
【第2図】



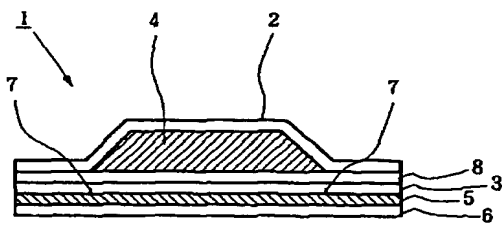
【第3図】



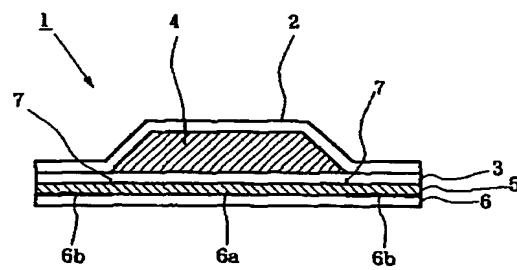
【第4図】



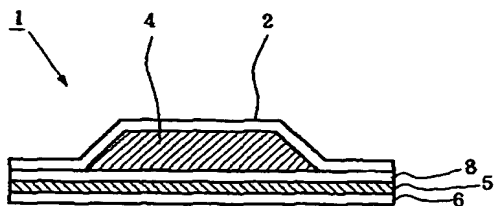
【第5図】



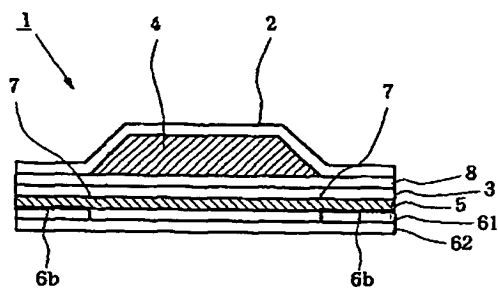
【第6図】



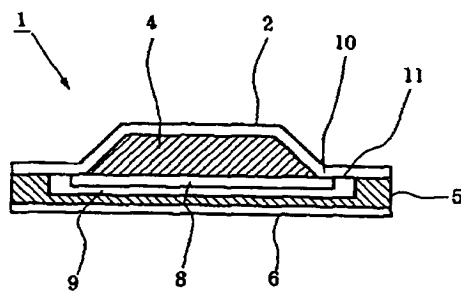
【第8図】



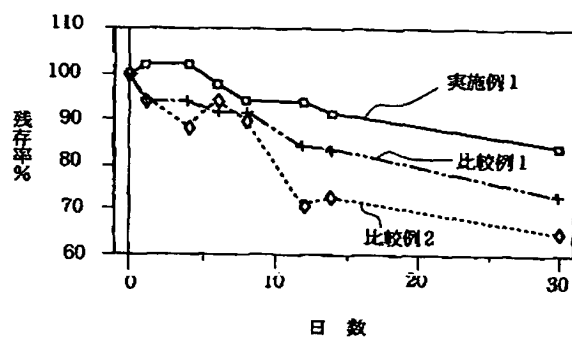
【第7図】



【第9図】



【第10図】



フロントページの続き


(56)参考文献 特開 平2-1283 (JP, A)
 特開 平1-170476 (JP, A)
 特表 平4-506062 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁶, DB名)
 A61K 9/70
 A61M 37/00

PERCUTANEOUS ADMINISTRATION PATCH MEDICINE

Patent Number: ☐ EP0734722, A4, B1
Publication date: 1996-10-02
Inventor(s): KAMIHORIUCHI YOSHIROU (JP); YAMAGUCHI HISASHI (JP); MAEDA HIROYUKI (JP)
Applicant(s): HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO (JP)
Requested Patent: ☐ WO9516440
Application Number: EP19940902115 19931214
Priority Number(s): WO1993JP01808 19931214; JP19920262824 19920904
IPC Classification: A61K9/70
EC Classification: A61K9/70E
Equivalents:
Cited Documents: EP0208395

Abstract

A percutaneous administration patch medicine used to administer the medicine to a human body through the skin or mucous membrane, consisting of: (1) a backing layer nonpermeable to medicine components; (2) a medicine storage layer positioned on the lower side of the central portion of the backing layer and containing medicine components; (3) a protective film positioned on the lower side of the medicine storage layer and the circumferential portion of the backing layer, having cuts and nonpermeable to the medicine components; (4) a pressure sensitive adhesive layer positioned on the lower side of the protective film; and (5) a separable liner layer positioned on the lower side of the pressure sensitive adhesive layer and nonpermeable to the medicine components; the percutaneous administration patch medicine being capable of effectively minimizing the leakage and volatilization of medicine until the medicine has been administered to a patient through the skin, and maintaining the stability of the medicine during the preservation thereof. 

Data supplied from the esp@cenet database - I2